

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1923-1924. — N° 35.

Travail du Laboratoire de Pathologie et de Thérapeutique générales
de la Faculté de Médecine de Lyon

Glandes endocrines et Syndromes de carence

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 12 Décembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert SANYAS

Né à Saint-Laurent-de-la-Salanque (Pyr.-Or.), le 14 Novembre 1900.



VALENCE

Imprimerie CHARPIN & REYNE

13, Boulevard Bancel, 13.

Téléphone 0-27

1923.

Glandes endocrines et Syndromes de carence

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1923-1924. — N° 35.

Travail du Laboratoire de Pathologie et de Thérapeutique générales
de la Faculté de Médecine de Lyon

Glandes endocrines et Syndromes de carence

THÈSE

PRÉSENTÉE.

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 12 Décembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert SANYAS

Né à Saint-Laurent-de-la-Salanque (Pyr.-Or.), le 14 Novembre 1900.



VALENCE

Imprimerie CHARPIN & REYNE

13, Boulevard Bancel, 13

Téléphone 0-27

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen.....	M. J. LEPINE.
Assesseur.....	M. ROQUE.

Professeurs honoraires

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE A., TEISSIER.

Professeurs

Cliniques médicales.....	{	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales.....		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....		BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE J.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		POLLOSSON A.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....		NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie.....		BRETIN.
Histologie.....		GUIART.
Physiologie.....		LATARJET.
Pathologie interne.....		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON.
Anatomie pathologique.....		COLLET.
Chirurgie opératoire.....		MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		PAVIOT.
Médecine légale.....		VILLARD.
Hygiène.....		ARLOING F.
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....		Etienne MARTIN.
Pharmacologie.....		COURMONT P.
		PIC.
		X.

Professeurs titulaires sans chaire

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM.	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....		CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....		BARRAL.
— — Urologie.....		GAYET.

Chargés de cours complémentaires

Anatomie topographique.....	MM.	PATFL.
Orthopédie.....		LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....		CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....		LERICHE.
Stomatologie.....		TELLIER.

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER V.	MAZEL.
GARIN.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
SAVY.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
FROMENT.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER André.
THÉVENOT Lucien.	FLORENCE G.	RHENTIER.	CHALIER Joseph.
PIERY.	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
			CORDIER Pierre.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOURIQUAND, *Président* ; POLICARD, *Assesseur*
MM. THÉVENOT Lucien et NOEL, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA TANTE M. SANYAS-LACANT
ET DE MON ONCLE J. LACANT

A MA MÈRE

Hommage de piété filiale.

A MA TANTE MADAME V^{VE} J. LACANT

Elle fut pour moi une seconde mère. Je garderai toujours le souvenir de sa bonté et de sa tendresse. Je lui dédie tout particulièrement ce travail, bien faible témoignage d'une inaltérable affection et d'une profonde reconnaissance.

A MA TANTE MADAME V^{VE} R. SUZANNE

En remerciement de tout son dévouement affectueux.

A MON COUSIN LE DOCTEUR CHARLES SUZANNE

Je lui suis reconnaissant de m'avoir toujours donné d'excellents conseils.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MOURIQUAND

Professeur de Pathologie générale.

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a donné l'idée de cette étude, nous a guidé de ses précieux conseils et a su nous prodiguer ses encouragements. Nous le remercions infiniment pour toute la bienveillance qu'il nous a témoigné et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse, préparée dans son Laboratoire.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL MICHEL

Ancien interne des Hôpitaux de Lyon.

Chef du Laboratoire de Pathologie générale.

Il fut notre meilleur conseiller, aussi bien au cours de nos expériences, qu'au moment de la rédaction de ce travail. Nous n'oublierons pas l'accueil qu'il nous a toujours fait et les heures passées ensemble dans le Laboratoire. Qu'il veuille croire à toute notre gratitude.

A TOUS MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

INTRODUCTION

Si le rôle joué, dans les syndromes de carence, par des substances dites minimales semble aujourd'hui bien connu, par contre le mécanisme intime de l'action de ces substances reste encore mystérieux. Nous n'avons pas la prétention de donner, dans ce modeste travail, la solution de ce problème biologique complexe. Notre seul désir est d'exposer aussi clairement que possible, après un rapide aperçu historique, les rapports qui semblent exister entre les syndromes de carence et les glandes endocrines. En étudiant successivement chacun de ces syndromes nous verrons les renseignements que nous apportent la clinique et l'anatomie-pathologique. Nous préciserons les données bien fragmentaires fournies par l'expérimentation.

Ceci nous permettra en somme de juger quel crédit peut être accordé à l'hypothèse d'après laquelle les glandes endocrines interviendraient dans la pathogénie des

affections par carence. Nous terminerons par l'exposé des travaux personnels exécutés dans le laboratoire du Professeur Mouriquand, et verrons combien il est utile de considérer chaque organisme pris à part et d'étudier ses réactions particulières devant une alimentation donnée.

Historique

Jusqu'à nos jours les connaissances sur les maladies de la nutrition étaient restées dans le domaine de l'empirisme. Les marins des siècles passés savaient que le scorbut qui décimait les équipages au long cours, les armées mal ravitaillées et les explorateurs des régions polaires, était guérissable par la consommation d'aliments frais ou l'ingestion de jus de citron. On soupçonnait que le béri-béri d'Extrême-Orient et le shipp béri-béri étaient causés par une alimentation déficiente.

Les premiers travaux scientifiques furent effectués en 1897 par Eykmann à Batavia. Il constata chez des poules nourries au riz décortiqué, des troubles paralytiques analogues à ceux observés dans le béri-béri humain. Ces troubles n'apparaissaient pas ou même guérissaient, (quand ils n'étaient pas très accentués) si au lieu de riz décortiqué on donnait à ces poules le riz complet ou riz mondé. Avec les cuticules ou enveloppes du riz administrées séparément on obtenait les mêmes résultats.

Ceci amena à penser que les couches superficielles du riz contenaient des substances mettant à l'abri des acci-

dent paralytiques. Les premières recherches portèrent sur ces couches ; et c'est dans la cuticule du grain de riz que Suzuki, Shimamura et Odake découvrirent en 1912 l'existence d'une substance qui à dose infime préservait le pigeon contre le béri-béri et qu'ils appelèrent oryzanine. L'année suivante Funk isola du riz, de la levure de bière et de diverses substances, un corps cristallisé qu'il dénomma vitamine ; terme impropre car il n'est pas prouvé que cette substance fasse partie du groupe des corps aminés comme on serait tenté de le croire. Injectée dans le muscle à la dose de quelques milligrammes cette vitamine entraîne la guérison du pigeon atteint de béri-béri expérimental. En France Weill et Mouriquand démontrèrent ultérieurement que la décortication de n'importe quel grain de céréales entraînait aussi bien que celle du riz des accidents béribériques. Presque en même temps que Funk, Hopkins, Osborne, Mendel, déterminent le rôle important joué dans la croissance par des substances infinitésimales qu'ils désignent sous le nom de « facteurs alimentaires accessoires ». Les études biologiques de Osborne, Mendel, Mac Collum et Davis ont démontré l'existence de ces divers facteurs et la nécessité de leur intervention dans le développement et l'équilibre organique. Ces substances dont l'importance fonctionnelle est primordiale n'ont pas été chimiquement définies ; aussi ont-elles été désignées sous les noms très vagues d'hydrosoluble et de liposoluble.

L'absence de liposoluble ou facteur A, contenu surtout dans le beurre, le jaune d'œuf, l'huile de foie de morue et les feuilles vertes, provoquerait la xérophthalmie ou kératomalacie caractérisée par l'œdème des paupières.

res, la chute des cils, l'ulcération et la fonte de la cornée.

Le facteur B ou hydrosoluble B dont l'absence entraîne des troubles polynévritiques, se trouve dans les organes nobles : foie cerveau, rein et principalement dans l'écorce des graines, dans les racines, les tiges, les feuilles et les fruits.

Ces deux facteurs liposoluble A et hydrosoluble B agissent simultanément pour favoriser la croissance normale. Si l'un d'eux vient à manquer le développement est arrêté et la mort ne tarde pas à survenir avec des accidents caractéristiques encore plus rapides si les deux facteurs manquent à la fois.

L'existence d'un troisième facteur appelé hydrosoluble C ou facteur antiscorbutique a été démontrée par Holst et Fröhlich, en 1910. Il est facilement détruit par les agents physiques ou chimiques. Sa présence a été décelée par Mac Carrison dans le lait, les choux et surtout les fruits acides.

Cette classification de l'école américaine n'est ni rigoureuse, ni définitive et d'autres substances semblent devoir en faire partie. On parle déjà d'une vitamine D et l'on tend à démembrer le liposoluble A de l'huile de foie de morue. De plus, ces substances ne sont pas les seuls éléments indispensables à la vie ; Osborne et Mendel ont montré que certains amino-acides tels que le tryptophane et la lysine, certains sels minéraux comme le sodium, le calcium, le chlore interviennent à des doses infinitésimales, dans les processus de nutrition. Aussi, il est beaucoup plus logique de désigner toutes ces substances, vitamines, amino-acides et sels minéraux, sous le terme général de « micrines » avec le professeur Hu-

gounenq, (ou de « substances minimales » avec Weill et Mouriquand), terme qui indique bien que leur mode d'action dans le métabolisme se fait à des doses infimes.

D'autre part, puisqu'il est prouvé que les vitamines ne sont pas seules indispensables à la nutrition et que l'absence de ces vitamines ne provoque qu'un nombre déterminé et très limité d'accidents ; il est préférable de donner à tous les accidents causés par la déficience d'une quelconque des substances minimales, le nom de « maladies par carence » proposé par Weill et Mouriquand, plutôt que celui d'avitaminose vulgarisé par Funk, qui n'implique qu'une variété de ces troubles de la nutrition.

CHAPITRE PREMIER

Théories pathogéniques des syndromes de carence

Diverses théories ont été proposées pour expliquer le mécanisme encore obscur de l'action des « micrines » ou « substances minimales ».

L'hypothèse la plus généralement admise est celle qui fait de ces substances des catalyseurs, agissant à des doses infinitésimales par leur présence seule, sans intervenir dans les réactions de nos tissus.

Le professeur Morel a attiré l'attention sur les analogies étroites qui existent entre certains alcaloïdes et « les substances ferments ou catalytiques ». Il a émis l'idée que ces ferments agissaient en tant qu'antagonistes de substances toxiques élaborées par la digestion. Telle avait été d'ailleurs l'idée première d'Eykman à propos de la pathogénie de la polynévrite aviaire. Elle semble confirmée dans les observations faites par Funk et par Weill et Mouriquand.

Il est évident que ces substances agissent avec prédilection sur tel ou tel organe (principalement sur le système nerveux, le squelette et le sang) ce qui détermine la symptomatologie des grands syndromes de carence. En rétrécissant le cercle des recherches on constate que c'est surtout la nutrition du noyau qui dépend de ces substances. Elles jouent un rôle prépondérant dans l'élaboration des nucléo-protéides, éléments constitutants des noyaux cellulaires. Les « Micrines » semblent être un aliment nucléaire essentiel. Telle est l'opinion généralement adoptée à l'heure actuelle.

Reste à savoir si l'action de ces substances se fait directement par leur passage sans transition du sang dans le noyau, ou si au contraire ces substances passent dans divers organes pour y subir des transformations. Mac Carrison a constaté chez des animaux soumis à un régime déficient, une atrophie des éléments sécrétoires et de la musculature du tube digestif. Ces lésions ont fait dire à Lumière que la carence n'était qu'une inanition banale dépendant de ces altérations gastro-intestinales. Cette hypothèse a été discutée par Mouriquand, par Weill et Gardère qui ont montré que l'inanition est un phénomène banal surajouté in extrémis dans les divers syndromes de carence.

Portier a nié l'existence des vitamines et a prétendu que la nutrition du noyau était favorisée par des associations microbiennes ou symbiotes. Cette théorie est imprécise et nous ne la citons que pour mémoire.

Funk le premier, en 1913, a émis l'opinion d'une relation possible entre les substances vitaminiques et les glandes à sécrétion interne. D'après lui les vitamines

agiraient sur les processus vitaux par l'intermédiaire de ces glandes. Il y a d'ailleurs entre les produits endocriniens et les substances minimales des analogies telles que le mode d'action à des doses infimes et le rôle joué dans le métabolisme ou la croissance.

Faut-il voir dans les micrines un excitant de la sécrétion interne comme le supposent Weill et Mouriquand et Paul Michel dans sa thèse ?

Pour si intéressante que soit cette suggestion elle n'a pu être encore confirmée par l'expérimentation ; et les ressemblances ou les relations pathogéniques entre les syndromes de carence et certaines maladies endocrines sont plutôt cliniques qu'expérimentales.

C'est l'exposé des recherches entreprises par divers auteurs pour se rendre compte des lésions endocriniennes dans les affection de carence, soit en clinique soit au laboratoire, que nous ferons en premier lieu.

Signalons toutefois, avant de terminer ce chapitre, l'hypothèse de J. Lopez Lomba, émise dans un travail tout récent intitulé « Etudes expérimentales et critiques sur l'avitaminose ». D'après cet auteur, « les lésions et les troubles observés au cours de l'avitaminose traduisent avant tout et surtout des troubles fonctionnels du système neuro-endocrinien de la vie organo-végétative ».

CHAPITRE II

Carence et Glandes endocrines

Analogies entre le rôle des glandes endocrines et le rôle des substances minimales dans le métabolisme.

L'influence importante exercée sur la nutrition et sur la croissance par les substances minimales n'est pas sans analogie avec le rôle joué par certaines sécrétions internes sur le développement et le métabolisme. Ceci éveille l'idée d'un rapport possible entre ces substances et les glandes endocrines.

Dans ses premières publications Funk avait émis cette idée reprise par Gley, Pittaluga, Mac Corrison et Borutau. Marañon dans son traité sur les sécrétions internes parle d'observations concernant l'alimentation dans les régions de goitreux et de crétins. Il a constaté que l'extension de l'endemie était influencée par les variations de régime. « Ce qui fait songer, nous dit-il, à l'existence d'une relation intime entre les déficiences qualitatives

dans l'alimentation, et les troubles endocriniens, principalement thyroïdiens ».

Divers auteurs ont recherché la confirmation de cette hypothèse dans les lésions observées au cours des syndromes de carence. En effet, si les substances minimales agissent comme nous le supposons par l'intermédiaire des glandes à sécrétion interne, leur carence doit entraîner des lésions dans ces organes.

Les pages qui vont suivre sont consacrées à l'étude de ces lésions au cours des différents syndromes de carence :

1° Au cours des *syndromes nets* de carence, c'est-à-dire ceux dont la pathogénie est certaine, qui sont causés par le manque de substances minimales déterminées.

2° Au cours des *syndromes contestés* : ce sont ceux dont la pathogénie prête encore à la discussion.

Dans chacun de ces syndromes nous exposerons tout d'abord les lésions cliniques et en second lieu les lésions expérimentales. Un dernier chapitre sera réservé à l'étude des lésions observées dans les syndromes de carence et l'inanition surajoutée.

A) GLANDES ENDOCRINES ET SYNDROMES NETS DE CARENCE

LÉSIONS ENDOCRINES AU COURS DE CES SYNDROMES

BÉRI-BÉRI.

Suzuki a signalé dans le béri-béri humain une diminution de fonctionnement des surrénales avec hypotension. Albert trouve les surrénales normales. Andrews décrit seulement de la congestion dans 18 cas avec parfois teneur élevée en adrénaline et aspect plus gras de la médullaire. Mais tout ceci mérite confirmation.

Au point de vue expérimental Funk et Douglas ont constaté chez le pigeon une atrophie marquée et même une nécrobiose de la thyroïde, de la rate, du thymus. Ce dernier disparaissait parfois totalement. La congestion domine dans le foie, le pancréas, le rein. Les surrénales sont volumineuses et leur fonctionnement exagéré, d'où surproduction d'adrénaline et diminution de lipoïdes. Au microscope on note de la dégénérescence des cellules nobles dont il ne reste que la trame conjonctive. Les ovaires et les testicules sont profondément atteints, la spermatogénèse est arrêtée. Houlbert et Portier ont particulièrement étudié cette question chez des poulets et des pigeons carencés. Ils ont noté qu'après arrêt de la spermatogénèse il se produisait une résorption des spermatozoïdes, des spermatides et de nombreux noyaux. Le

tissu conjonctif a tendance à étouffer les éléments nobles de la glande, laquelle peut d'ailleurs se régénérer complètement par la suppression du régime carencé. Il est possible cependant que ce soit là un fait banal que l'on observe dans toutes les déchéances qu'elle qu'en soit la cause.

J. Lopez Lomba a étudié les modifications pondérales des organes chez le pigeon polynévritique. Il distingue dans l'évolution de ce syndrome quatre périodes : la période d'incubation (du premier au neuvième jour environ), la période A (du dixième au quatorzième jour environ), la période B (du quinzième au vingt-deuxième jour environ) et la période C (du vingt-troisième au trentième jour environ).

Durant la période d'incubation, le thymus, les surrénales, la thyroïde, la rate, le foie et le testicule subissent une atrophie qui atteint son maximum entre le 6^e et le 9^e jour. Le pancréas seul s'hypertrophie.

Dans la deuxième période ou période A, la thyroïde, la rate, le thymus s'hypertrophient puis s'atrophient brusquement à la fin de la période. Le pancréas commence à s'atrophier. Les surrénales subissent une diminution de poids puis redeviennent normales.

Au cours de la période B, la thyroïde hypertrophiée retombe à la normale puis descend et reste un peu au-dessous. Le thymus continue sa chute de poids commencée à la fin de la 2^e période. La surrénale qui était atrophiée à la période précédente remonte légèrement au-dessus de la normale. Les testicules s'hypertrophient très fortement. Le pancréas subit une atrophie importante.

La rate et le foie oscillent en-dessous de leur poids normal.

Enfin à la dernière période ou période C, la thyroïde tombe nettement au-dessous de la normale puis remonte légèrement à la fin de la période d'inanition. Le thymus disparaît presque complètement, sa courbe tend au zéro. Le pancréas est atrophié au maximum. Les surrénales augmentent tout d'abord de poids car il y a hyperactivité de la glande et hypersécrétion d'adrénaline dans une première phase au moment de l'inanition. L'inverse se produit dans une deuxième phase. Le poids de la rate reste nettement au-dessous de la normale. La courbe pondérale des testicules qui était déjà brusquement descendante à la fin de la 3^e période, atteint la normale et passe même au-dessous.

ACTION DES PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES SUR LA POLYNÉVRITE

D'autres auteurs se plaçant au point de vue thérapeutique ont étudié l'action des produits opothérapiques sur la polynévrite. Seaman a constaté l'effet curatif de la thyroïde chez le pigeon présentant ce syndrome. Dutcher a montré que la téthéline extraite par Robertson du lobe antérieur de l'hypophyse, employée à la dose de 70 mmgr., guérit complètement les accidents polynévritiques chez le pigeon. De même la thyroxine de Kendall ou extrait iodé de corps thyroïde, injecté sous la peau à la dose de 3 à 10 mmgr. entraîne la guérison lente de ces accidents contrastant avec la guérison rapide

par les produits vitaminifères. Enfin, F. Arloing et A. Dufourt ont étudié l'action de l'adrénaline chez le pigeon polynévritique. L'administration d'adrénaline par voie intra-musculaire à la très faible dose totale de 1 mmgr., dose non toxique à elle seule, précipite d'après ces auteurs, l'apparition des signes de carence chez les pigeons soumis au régime du riz décortiqué.

SCORBUT.

Dans le scorbut humain les surrénales auraient d'après les uns une teneur en lipoïdes plus élevée que normalement. Cette teneur serait au contraire abaissée d'après d'autres. Aschoff et Koch disent que la thyroïde, l'hypophyse et le thymus sont normaux chez les scorbutiques adultes. Boerich a trouvé de l'hypertrophie du thymus dans un cas de scorbut infantile, ce qui n'est pas confirmé par Jacobsthal.

Chez le cobaye scorbutique, Rondoni et Montagnani, La Mer, Campbell et Findlay ont signalé une hypertrophie de la thyroïde dont le parenchyme serait sclérosé et congestionné. Mac Carrison a constaté une augmentation de poids des surrénales avec diminution de la teneur en adrénaline, et une dégénérescence des éléments cellulaires de l'écorce et de la moelle. Il signale en outre de la désintégration et un aspect vacuolaire des cellules avec perte des réactions de coloration de leur noyau. Ce fait a été confirmé par Rondoni, La Mer et Campbell. Hart et Lessing ont trouvé chez le singe un dépôt de calcium dans les surrénales.

Lopez Lomba a étudié également les variations de la courbe du poids des organes dans le scorbut du cobaye.

Du premier au sixième jour environ (période d'incubation) les surrénales, la rate et le rein subsistent une hypertrophie assez sensible. Le thymus et la thyroïde s'atrophient.

A la 2^e période (du 6^e au 14^e jour environ) la thyroïde et le thymus continuent de s'atrophier, tandis que la surrénale augmente et que la rate et le rein diminuent.

Durant la 3^e période (du 15^e au 19^e jour) on note une atrophie maxima des surrénales. La rate et le rein diminuent légèrement. Le thymus et la thyroïde reprennent du poids. Le foie qui était resté normal jusque là, subit une atrophie.

Dans la dernière période (à partir du 19^e jour) les courbes des surrénales et de la thyroïde remontent nettement et dépassent la normale. Les courbes de la rate et du rein restent normales tandis que celle du thymus tombe au-dessous.

ACTION DES PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES SUR LE SCORBUT

Au point de vue action expérimentale des extraits endocriniens dans le scorbut, signalons que Ingier a donné par la bouche et par voie sous-cutanée, de la thyroïde, de la parathyroïde et du thymus. Il n'a pas obtenu de résultats. Jackson et Moor ont administré de la thyroïde desséchée ; même échec. Hess a essayé vainement de traiter le scorbut infantile par la thyroïde et la parathyroïde

desséchées. Cet auteur note dans son ouvrage, « *Scurvy past and present* », que les extraits thyroïdien, parathyroïdien et surrénalien n'ont aucune action dans le traitement du scorbut. « S'il est possible, dit-il, que les vitamines puissent influencer la sécrétion endocrinienne, ceci n'explique pourtant pas de façon suffisante les symptômes des maladies par carence. Si le fait venait à être démontré il conviendrait d'ouvrir un chapitre nouveau dans l'étude de leur fonction physiologique ».

B) GLANDES ENDOCRINES ET SYNDROMES CONTESTÉS DE CARENCE

Les constatations faites par les auteurs allemands pendant la dernière guerre parmi les populations hypo-alimentées des empires centraux tendent à faire entrer dans le cadre de la carence divers syndromes qui en avaient été écartés. Ces syndromes ont été étudiés particulièrement dans la thèse de Tsakyroglou sur « Les carences alimentaires collectives de guerre ». Ce sont principalement, l'ostéomalacie, le rachitisme, la pellagre et l'œdème de guerre. « L'ostéomalacie de famine, nous dit Tsakyroglou, semble être conditionnée par un défaut alimentaire quantitatif et surtout qualitatif. D'autre part Marañon prétend que le rachitisme, l'ostéomalacie et les divers troubles de l'ossification observés dans les empires centraux pendant la guerre, ont été imputés avec des raisons de poids à des troubles endocriniens ».

OSTÉOMALACIE.

Les lésions des glandes endocrines sont, d'après Badolle (Thèse de Lyon, 1913), une des causes principales la plus fréquente de l'ostéomalacie. Il n'y a pas dans la pathogénie de cette affection contestée de carence, une action particulière et marquée de telle ou telle glande ; « toutes, nous dit Badolle, y participent plus ou moins, par suite d'une véritable rupture généralisée de l'équilibre endocrinique ». Ce qui semble prouver cette participation générale, c'est que « à côté de grosses lésions rencontrées dans une de ces glandes, il existe dans presque toutes les autres des signes d'hyperactivité plus ou moins intenses, montrant à quel point sur le processus ostéomalacique, elles sont solidaires entre elles ». Ces constatations n'ont été faites que pour un cas d'ostéomalacie sénile, mais, ajoute Badolle, « il est probable qu'en s'aidant d'examen histologiques plus minutieux, on serait amené, pour la grande majorité des cas d'origine glandulaire, aux mêmes constatations ».

Hoenicke, Tolot et Sarvonat ont signalé la coexistence fréquente de syndromes thyroïdiens (goîtres, thyroïdites, maladies de Basedow) avec l'ostéomalacie, ce qui semble confirmer l'idée d'une action possible de la thyroïde dans le syndrome ostéomalacique.

Toutes ces données rapprochées des constatations des auteurs allemands, durant la dernière guerre, ne paraissent-elles pas en faveur de l'hypothèse d'une action des substances minimales par l'intermédiaire des glandes endocrines ?

PELLAGRE.

La pellagre qui serait due à la pauvreté des albumines contenues dans les aliments ou à la carence d'une substance vitaminique inconnue, présente de l'insuffisance surrénalienne accentuée d'après Morse, de la dégénérescence de la thyroïde et des surrénales d'après Modinos et Wilson. Ce sont d'ailleurs des lésions peu intéressantes et banales et il y a rien de démontré quant à la pathogénie de cette affection.

RACHITISME.

La qualité des graisses consommées paraît jouer un rôle dans le rachitisme qui, pour du Castel, coïncide avec une hypertrophie du thymus. La teneur des surrénales en lipoïdes serait augmentée d'après Cattaneo, diminuée au contraire d'après Stolzner. En somme rien de précis.

OEDÈME DE GUERRE.

Enfin l'œdème de guerre serait dû non seulement à une insuffisance quantitative alimentaire, mais aussi à la carence, « dont le rôle dans cette affection est d'autant plus certain que d'autres avitaminoses comme le scorbut (Weill et Mouriquand), le béri-béri, sont accompagnées d'œdèmes analogues (Tsakyroglou).

Au point de vue anatomo-pathologie des glandes en-

docrines, il s'accompagne d'une hypertrophie des surrénales, fait rendu plus intéressant encore par les constatations et les recherches de Mac Carrison que nous exposerons dans un instant.

Tels sont en quelques mots les renseignements qui semblent indiquer une relation entre les syndromes de carence et les glandes à sécrétion interne. Les rapports constatés entre ces divers syndromes et les troubles endocriniens sont surtout de pure analogie clinique et sans plus de valeur que celle d'une intéressante suggestion. Mais récemment, d'après Marañon, on aurait vérifié qu'une déficience qualitative du régime (déficience en albumines) déterminerait une déficience des glandes de fonction endocrine. « Les expériences, nous dit cet auteur, ont porté surtout sur l'adrénaline dont certaines amines comme la tyrosine sont des états intermédiaires (Halle). Cette tyrosine provient de la décomposition alimentaire des albumines exogènes. Ewins et Laidlaw nient cette provenance de l'adrénaline ». Hugounenq pense qu'il y a de sérieuses raisons de considérer l'adrénaline comme dérivant de la tyrosine à laquelle il « faut rapporter l'action énergétique exercée par les capsules surrénales sur la circulation ».

Enfin Abelous, Soulié et Toujan supposent que le tryptophane peut intervenir dans la genèse de cette hormone supra-rénale. Partant de cette dernière hypothèse, Willok et Hopkins, ont porté plus loin leur démonstration. Alimentant des animaux avec un régime privé de tryptophane, « ils ont vérifié chez ces animaux un état

d'asthénie et de paresie des membres, analogue à l'état provoqué par l'insuffisance surrénale, c'est-à-dire par le manque d'adrénaline ».

Cette dernière expérience semblerait prouver l'action du tryptophane qui fait partie des substances minimales connues, sur les surrénales. Ne pourrait-on pas songer à une action analogue exercée par les substances minimales inconnues, sur d'autres glandes à sécrétion interne?

C) CARENCES MULTIPLES ET INANITION DANS LEURS RAPPORTS AVEC LES GLANDES ENDOCRINES

Les recherches les plus complètes sur les lésions anatomo-pathologiques des organes endocriniens dans les divers syndromes de carence, sont celles de Mac Carrison, parues dans l'*Indian Journal of Medical Research*. Nous les plaçons dans un chapitre particulier parce que les constatations de Mac Carrison ont été faites sur des pigeons, des singes et des cobayes soumis à des régimes spéciaux, ayant entraîné chez ces animaux des accidents polynévritiques ou scorbutiques et de l'inanition surajoutée. Il n'est donc pas permis d'affirmer que ces lésions sont dues aux syndromes de carence plutôt qu'à la déchéance de l'animal. Il est plus logique de dire qu'elles ont été constatées chez des sujets ayant succombé à l'inanition après avoir présenté des manifestations de carence.

Nous ne nous occuperons que des lésions endocriniennes qui seules nous intéressent.

1) DANS LE POLYNÉVRITE DU PIGEON, le thymus, le pancréas, la rate, le foie, la thyroïde, les ovaires et le testicule sont atrophiés. « L'atrophie, dit Mac Carrison, porte sur les organes les moins essentiels à la vie de l'individu ».

L'hypophyse grossit chez le pigeon et le signe mâle soumis exclusivement au riz décortiqué ; il n'en est pas de même chez les femelles. Les surrénales s'hypertrophient et leur teneur en adrénaline est augmentée, sauf quand on ajoute du beurre frais au régime déficient. En somme les surrénales et l'hypophyse tendent à augmenter de poids, tandis que les autres glandes endocrines diminuent.

Chez le singe l'atrophie de la thyroïde, du thymus, des organes génitaux, serait accentuée par l'addition de beurre au régime, sans que rien ne puisse expliquer encore cette action.

Au point de vue microscopique, il faut signaler des lésions de nécrobiose du thymus, de la rate et du testicule avec arrêt de la spermatogénèse. Citons encore la congestion de la thyroïde et de la partie glandulaire de l'hypophyse.

2) DANS LE SCORBUT DU COBAYE on note une hypertrophie des surrénales, mais avec diminution de la teneur en adrénaline. Les cellules de la corticale et de la médullaire sont dégénérées et le parenchyme présente des infiltrations hémorragiques. Nous avons d'ailleurs déjà

étudié ces lésions qui, pour Mac Carrison, seraient antérieures à l'apparition des signes cliniques du scorbut.

Les lésions thyroïdiennes ont été spécialement étudiées par Mac Carrison. La carence d'hydrosoluble B entraîne l'atrophie de la glande thyroïde. L'excès d'hydrates de carbone et de graisses provoque de la congestion et de la nécrose.

La thyroïde est hypertrophiée chez le cobaye scorbutique par suite de la congestion et des infiltrations hémorragiques dont elle est le siège.

Mac Carrison insiste en dernier lieu sur les rapports de l'hypertrophie surrénalienne et de l'excès d'adrénaline, avec les œdèmes que l'on constate assez souvent dans les divers syndromes de carence et particulièrement dans l'œdème de guerre. Ce rôle de l'hyperadrénalinémie dans la pathogénie de certains œdèmes reste encore mal expliqué et tombe peut-être sous la critique que Gley a faite d'autres cas, invoquant eux aussi l'hyperadrénalinémie.

Discussion

Nous avons déjà dit que les lésions rapportées par Mac Carrison, avaient été observées, non seulement chez des animaux soumis à un régime carencé, mais aussi chez des animaux inanitiés. Aussi est-il facile d'objecter que ces lésions dépendent plutôt de l'inanition et de la cachexie terminale qui caractérisent l'évolution ultime de ces troubles. On sait combien sont fragiles les éléments du testicule et l'intensité avec laquelle retentissent sur eux les moindres troubles physiologiques. Il ne faut pas ou-

blier non plus « les rapports étroits » qui, pour Mac Carrison existent entre les manifestations histologiques de la carence et celles de l'inanition banale.

Tout récemment L. Nicolaeff a étudié, au cours de la grande famine de Russie, les modifications subies par les glandes endocrines dans l'inanition. Il a noté spécialement une atrophie considérable du thymus et de la glande thyroïde. On sait combien l'hypothyroïdisme a été fréquemment constaté ces dernières années en Allemagne et en Russie comme résultat d'une alimentation insuffisante. L'ovaire est très diminué de volume, alors que les capsules surrénales et les testicules tantôt s'atrophient, tantôt, au contraire, augmentent de poids. Ces constatations mettent une fois de plus en évidence le rôle important de l'inanition dans les lésions endocriniennes constatées au cours des syndromes de carence et montrent avec quelle prudence il convient des les interpréter.

De nouvelles expériences sont nécessaires pour fixer des résultats précis à ce sujet ; expériences dans lesquelles on recherchera les lésions anatomo-pathologiques chez des animaux sacrifiés au moment où ils présenteront des signes cliniques nets d'accidents de carence, mais sans atteinte de l'état général et sans diminution de poids. Les données anatomo-pathologiques déjà bien banales à une période avancée des syndromes de carence, seront-elles plus typiques à la période de début ou à la période moyenne ? Cela paraît peu probable. Dans tous les cas toutes les lésions constatées jusqu'ici sont trop communes (congestion, nécrose, hyperplasie conjonctive) pour qu'elles apportent un argument de poids en faveur de l'hypothèse de l'action endocrinienne des substances

minimales. Il ne faut pas toutefois en conclure que cette hypothèse est à rejeter. Les troubles endocriniens ne sont peut-être que fonctionnels et ils échappent ainsi à une étude microscopique. Allen a récemment montré que le simple pincement des vaisseaux d'un fragment restant de pancréas peut entraîner un diabète grave, alors qu'un examen histologique ultérieur minutieux ne montre aucune lésion de cette glande.

Somme toute le rôle des glandes endocrines dans les syndromes de carence nous paraît probable ; mais ceci ne reste qu'une hypothèse séduisante, que rien n'est venu démontrer de façon éclatante pour l'instant.

CHAPITRE III

Recherches expérimentales du laboratoire

Reprenant l'hypothèse sur l'action des substances vitaminiques par l'intermédiaire des glandes endocrines, émise puis abandonnée par Funk, Weill, Mouriquand et Paul Michel, en ont cherché la confirmation dans les lésions des glandes endocrines chez des cobayes ayant succombé à des accidents scorbutiques.

I. — Lésions anotomo-pathologiques du testicule, de la thyroïde et des surrénales chez le cobaye scorbutique.

Les recherches des auteurs précités ont permis à M. le Professeur Policard d'étudier chez le cobaye scorbutique quelques organes à sécrétion interne : Thyroïde, surrénales, testicule.

1) La thyroïde présente le plus souvent des zones de congestion plus ou moins intenses, avec dans quelques

cas des vésicules petites et assez régulièrement une abondance de tissu interstitiel.

2) Dans les surrénales la médullaire est le siège d'une congestion parfois très considérable. La couche superficielle de la fasciculée est parfois altérée et souvent elle est infiltrée d'une façon plus ou moins nette par des éléments graisseux. La zone moyenne de la fasciculée est dans quelques cas très congestionnée avec des travées disjointes en certains points.

3) Le testicule est l'organe le plus souvent et le plus nettement touché. Les spermatozoïdes sont rares, altérés, les spermatocytes anormaux. L'épithélium est complètement bouleversé dans les cas accentués. La lumière des tubes séminifères est obstruée par un magma granuleux. Il y a des spermies et des spermatozoïdes monstrueux ; les spermatocytes paraissent anormaux et déformés. Enfin dans les cas très intenses le syncytium est complètement deshabité.

Ces constatations, comme celles des auteurs dont nous avons parlé dans la première partie de ce sujet, sont sujettes aux mêmes objections antérieurement exposées dans le chapitre concernant les glandes endocrines et l'inanition surajoutée aux syndromes de carence. Les auteurs précédents sont d'ailleurs les premiers à le reconnaître. Aussi se proposent-ils de reprendre ces recherches sur des cobayes sacrifiés au moment où les lésions scorbutiques seront assez intenses, mais sans avoir retenti sur l'état général.

II. — Etude de l'action des produits endocriniens

A) *ETUDE DE L'ACTION DE L'ADRÉNALINE*

SUR LA NUTRITION NORMALE

Mouriquand et Paul Michel ont expérimenté l'action de l'adrénaline sur des pigeons et des cobayes laissés à un régime normal. L'administration quotidienne de XX gouttes de la solution à 1/1000 d'adrénaline Clin, ne leur a pas donné de résultats positifs. Ils n'ont pas constaté de lésions anatomo-pathologiques, après avoir poursuivi certaines expériences pendant 240 jours. Un cobaye sacrifié au 150^e jour ne présentait à l'autopsie ni lésions anatomiques, ni lésions histologiques.

Au cours de ces expériences sur l'action de l'adrénaline on a observé chez un cobaye à poil ras, un développement exagéré du pelage (poils longs de 7 à 8 cm.). Nous signalons ce fait en passant, car nous ne croyons pas qu'il ait été jamais constaté, sans vouloir toutefois lui attribuer une valeur scientifique quelconque jusqu'à plus ample informé. Pareil phénomène ne s'est pas d'ailleurs renouvelé aux cours de nouvelles expériences.

Voici deux observations se rapportant à ces recherches :

OBSERVATION I

N° 87.

Pigeon mâle, jeune. Poids initial 310. Expérience du 4 mars au 10 juin 1921.

Orge 25 gr., Adrénaline à 1/1000°, XX gouttes par gavage pro die. Eau distillée ad libitum.

15° jour. P. 260. Chute abondante des petites plumes.

52° jour. P. 285. Rien à signaler.

57° jour. P. 275. Station impossible sur la patte gauche (accident probable). Vol presque nul. Ni contracture, ni phénomènes cérébelleux.

61° jour. P. 280. Etat sans changement. Paralysie à peu près complète de la patte gauche.

68° jour. P. 250. Amélioration de la marche. Vol toujours impossible.

75° jour. P. 250. Vol presque normal. Il persiste encore une légère claudication.

98° jour. P. 265. Va bien. Vol et marche normaux. Sujet méchant ; a conservé les attributs du sujet jeune. Interruption de l'expérience.

OBSERVATION II

N° 127.

Cobaye femelle. Poids initial 320 gr. Expérience du 7 mai au 4 octobre 1921.

Orge 30. Herbe d'orge 10. Adrénaline au 1/1000. XX gouttes pro die.

11° jour. P. 320. Accoutumance facile.

60° jour. P. 335. Rien à signaler. Etat excellent.

75° jour. P. 470. Rien à signaler.

104° jour. P. 455. Rien à signaler.

107° jour. P. 450. Ration portée à 40 gr. d'orge par jour.

128° jour. P. 510. Sujet normal.

150° jour. P. 475. Interruption de l'expérience. Sujet entièrement normal, très vigoureux, ne présentant pas le moindre phénomène anormal.

B) ÉTUDE DE L'ACTION DE L'EXTRAIT THYROIDIEN

1° CHEZ LE RAT ET CHEZ LE PIGEON

Deux physiologistes américains A. T. Cameron et F. A. Sédziak ont établi récemment que l'ingestion de thyroïde provoque un retardement considérable de la croissance chez le rat blanc. D'autre part ils ont observé à l'autopsie une atrophie nette des thyroïdes, et une certaine augmentation de volume du rein, du cœur, des surrénales et des ganglions lymphatiques. Cette hypertrophie serait très apparente au 18° jour d'administration d'une thyroïde contenant 0,38 % d'iode et donnée à la dose de un cinq millième du poids du rat. Enfin la graisse des muscles des sujets en expérience, diminue et disparaît entraînant une perte de poids.

Les expériences de ces auteurs nous font remarquer l'analogie qui existe entre les phénomènes produits par l'ingestion de thyroïde et l'état des divers organes dans l'hyperthyroïdie morbide naturelle.

Le Professeur Mouriquand et le Docteur Paul Michel

ont étudié l'action de l'extrait thyroïdien sur des rats adultes. Ils n'ont pas obtenu de résultats même en administrant de très fortes doses d'extrait. Des expériences faites sur les pigeons n'ont pas montré non plus de modifications.

OBSERVATION III

N° 126.

Pigeon. Poids initial 325 gr. Expérience du 10 au 20 juin 1921 et du 20 juin au 11 juillet 1921.

Orge complète crue, 60 gr. du 10 au 20 juin. Quantité moyenne consommée par jour 37 gr. Poids de 325 gr. à 320.

Orge complète crue, 60 gr. plus 5 milligr. d'extrait thyroïdien par gavage, du 20 juin au 19 juillet. Quantité moyenne consommée par jour 33 gr. 5. Poids de 320 à 305 gr.

5° jour. P. 310.

9° jour. P. 295.

14° jour. P. 300.

21° jour. P. 300.

30° jour. P. 305. Sujet bien portant. Interruption de l'expérience.

OBSERVATION IV

N° 515.

Rat femelle. Expérience du 8 février au 26 juin 1923. Poids initial 122 gr.

Orge 20. *Extrait thyroïdien* 5 centigr.

15° jour. P. 135. Un peu de sensibilité à la pression du squelette.

22° jour. P. 118. Poil hérissé. Etat médiocre. Sensibilité nette du squelette.

36° jour. P. 125. Poil hérissé. Rien au squelette.

50° jour. P. 135. Rien à signaler.

85° jour. P. 155. Etat stationnaire. Un peu de sensibilité du genou gauche.

95° jour. P. 155. Etat stationnaire.

138° jour. P. 130. Etat stationnaire.

Sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : rien à signaler à l'examen des différents viscères. Résistance osseuse conservée. Pas d'hémorragie.

2) EXTRAIT THYROÏDIEN CHEZ LE COBAYE

Ces deux auteurs ont étudié récemment l'action de l'extrait thyroïdien sur la nutrition normale. Connaissant l'influence de l'aliment carencé sur cette nutrition ils ont voulu savoir si en augmentant ses besoins par un excitateur puissant, tel que l'extrait thyroïdien, ils n'obtiendraient pas des troubles du métabolisme, soit avec une alimentation normale, soit avec une alimentation carencée. Ils se sont servis dans toutes leurs expériences de l'extrait thyroïdien Choay dont l'action s'est montrée toujours constante.

Avant d'étudier les résultats de cette action de l'extrait thyroïdien sur la nutrition, il est nécessaire de dire ce qu'on obtient chez le cobaye avec les divers régimes de base *sans extrait thyroïdien*.

Avec : orge 30 gr., foin 10 gr. et jus de citron cru 5 cc. la survie est indéfinie sauf pour les très gros cobayes qui

succombent tardivement vers le 100^e jour, car la dose d'anti-scorbutique n'est pas suffisante pour eux.

La survie est indéfinie, la reproduction et l'élevage des petits sont normaux avec 10 cc. de jus de citron cru et à plus forte raison avec 20 cc. et 40 cc. ajoutés au même régime.

Si avec le régime basal : orge 30, foin 10, on donne du jus de citron stérilisé à 120° pendant une heure et demie on obtient les accidents du scorbut expérimental de Mouriquand et Paul Michel. Ces accidents apparaissent vers le 43^e jour pour une dose de 5 cc. et vers le 77^e pour 10 cc. Avec 20 et 40 cc. on ne constate rien d'anormal.

A ces divers régimes de base Mouriquand et Paul Michel ont associé des quantités variables d'extrait thyroïdien ; depuis 1 milligr. à 5 centigr. par jour. Les doses minimales 1mmgr. à 3mmgr. n'ont pas donné de résultats assez concluants ; les doses de 5cgr. sont trop élevées car beaucoup de cobayes succombent à une intoxication aiguë vers le 4^e jour.

Après ces tâtonnements ces auteurs ont choisi comme dose type, la dose de 25 milligr. pro die qui agit suffisamment sur le métabolisme et n'entraîne pas d'intoxication aiguë.

a) *Etude anatomo-pathologique.*

Dans une première série d'expériences la dose quotidienne de 25 milligr. d'extrait thyroïdien a été administrée à 92 cobayes classés en 11 groupes soumis aux régimes suivants :

- 1) Régime du chenil abondant et varié.
- 2) Orge 40 gr. Régime du scorbut aigu d'Holst et Fröhlich. Scorbut avec inanition de Mouriquand et Paul Michel.
- 3) Orge 30, foin 10. Scorbut aigu d'Holst et Fröhlich. Scorbut sans inanition de Mouriquand et Paul Michel.
- 4) Orge 30, foin 10. Jus de citron cru 5 cc.
- 5) Orge 30, foin 10. Jus de citron cru 10 cc. Régime équilibré normal.
- 6) Orge 30, foin 10. Jus de citron cru 20 cc.
- 7) Orge 30, foin 10. Jus de citron cru 40 cc.
- 8) Orge 30, foin 10. Jus de citron stérilisé 1 heure 30 à 120°, 5 cc.
- 9) Orge 30, foin 10. Jus de citron stérilisé 10 cc. Régime du scorbut chronique de Mouriquand et Paul Michel.
- 10) Orge 30, foin 10. Jus de citron stérilisé 20 cc.
- 11) Orge 30, foin 10. Jus de citron stérilisé 40 cc.

En face de ces 11 groupes tous soumis à l'action de l'extrait thyroïdien étaient 11 nouveaux groupes de cobayes témoins ayant des régimes correspondants, mais privés d'extrait thyroïdien. Les autopsies pratiquées au 8°, 10°, 12° et 28° jour, après sacrifice des animaux en expérience et des témoins ont montré :

1°) Que le régime abondant et varié du chenil ne met pas les sujets à l'abri des accidents osseux. Ces accidents ont été constatés vers le 28° jour comme pour le groupe à 20 cc. de jus de citron cru.

2°) Pour les régimes scortibutigènes (2° et 3° groupe) une évolution accélérée des troubles ostéo-hémorragiques. La sensibilité du squelette a apparu dès le 8° jour au lieu du 15° ou 20° comme chez les témoins. La mort survint au 20° jour, au lieu du 30°, délai habituel en

l'absence de l'extrait thyroïdien. Les animaux présentaient en outre des hémorragies et une fragilité osseuse bien plus marquées que les témoins sacrifiés à la même date.

3°) Pour les groupes recevant du jus de citron, il ne semble pas y avoir de différence de protection, que le jus de citron soit stérilisé ou non. La précocité des troubles osseux paraît avoir été uniquement fonction des doses de jus de citron ingérées. Les lésions osseuses étaient très nettes au 8^e jour pour les doses de 5 cc. et au 10^e jour pour 10 cc. Avec 20 cc. elles ont été constatées plus tard, vers le 28^e jour ; mais comme aucun sacrifice n'a été fait entre le 12^e et le 28^e jour, on ne peut indiquer avec exactitude le moment d'apparition des lésions osseuses dans ces cas. L'examen clinique rend toutefois compte de leur apparition tardive. Enfin avec 40 cc. la plupart des sujets n'ont présenté aucun trouble.

La lésion la plus précoce semble être la diminution de résistance du squelette, allant dans nombre de cas jusqu'à la fracture spontanée. Les hémorragies portent le plus souvent sur les muscles adducteurs des membres postérieurs, surtout droits. Elles ont été observées dans la moitié des cas.

Voici quelques observations types, prises au cours de ces expériences.

OBSERVATION V

N° 305.

Régime du chenil plus extrait thyroïdien 25 milligr.

Cobaye femelle. Poids initial 330 gr. Expérience du 18 octobre au 15 novembre 1922.

12° jour. P. 260 gr. Etat sans changement.

15° jour. P. 255 gr. Légère sensibilité douteuse des genoux.

26° jour. P. 260 gr. Sensibilité légère des quatre membres, sans tuméfaction.

28° jour. P. 245 gr. Sensibilité du genou gauche. Rien à droite. Etat bon.

Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Pas d'hémorragie. Résistance osseuse nettement diminuée. Début d'aspect vacuolaire des épiphyses. Lésions du type scorbutique osseux, moyennes.

OBSERVATION VI

N° 313.

Orge 40 gr. Extrait thyroïdien 25 milligr.

Cobaye mâle. Poids initial 515 gr. Expérience du 18 au 30 octobre 1922.

8° jour. P. 425. Rien à signaler.

10° jour. P. 400. Sensibilité des deux genoux, surtout à gauche. Etat passable.

12° jour. P. 385. Sensibilité des quatre membres.

Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Hémorragie discrète mais nette aux deux cuisses. Résistance osseuse nettement diminuée. Aspect vacuolaire important. Lésions du type scorbutique moyennes.

OBSERVATION VII

N° 319.

Orge 30 gr., foin 10 gr., plus extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 18 octobre au 7 novembre 1922. Cobaye femelle.

Poids initial 290 gr.

7^e jour. P. 275 gr. Rien à signaler.

8^e jour. P. 285 gr. Sensibilité des deux genoux sans tuméfaction.

10^e jour. P. 270 gr. Sensibilité plus vive, surtout à gauche.

15^e jour. P. 245 gr. Tuméfaction douloureuse des deux genoux. Marche pénible.

19^e jour. Grosse tuméfaction des genoux. Etat misérable. Marche presque nulle.

20^e jour. Mort. P. 190 gr.

Autopsie, 24 heures environ après la mort. Hémorragie très nette à la face interne de la cuisse gauche, beaucoup plus accentuée (le double) à la cuisse droite. Grosse congestion des chondro-sternales avec léger chapelet. Fragilité osseuse et fragilité de la colonne. Le maxillaire s'écrase facilement. Etat vacuolaire. Petites hémorragies pulmonaires surtout à droite. Rien de net au foie.

En résumé: Lésions du type scorbutique intenses.

OBSERVATION VIII

N° 331.

Orge 30, foin 10., Jus de citron cru 5 cc. Extrait thyroïdien, 25 milligr.

Cobaye mâle. Poids initial 625 gr. Expérience du 18 au 30 octobre 1922.

7^e jour. P. 580. Sensibilité du genou gauche.

10^e jour. P. 595. Sensibilité des deux genoux.

12^e jour. P. 495. Squelette stationnaire. Etat général médiocre. Mort brusque.

Autopsie immédiate : Petite hémorragie au genou gauche, plus importante à droite. Résistance osseuse diminuée. Aspect vacuolaire net.

Lésions du type scorbutique moyennes.

OBSERVATION IX

N^o 339.

Orge 30, *foin* 10. *Jus de citron cru* 10 cc. *Extrait thyroïdien* 25 milligr.

Cobaye mâle. Poids initial 300 gr. Expérience du 18 octobre au 15 novembre 1922.

7^e jour. P. 295. Rien à signaler.

8^e jour. P. 285. Légère sensibilité des genoux, surtout à gauche.

19^e jour. P. 290. Sensibilité moyenne des deux genoux.

28^e jour. P. 260. Sensibilité des quatre membres sans tuméfaction nette.

Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Hémorragie légère le long de la coque du condyle interne du fémur droit. Rien à gauche. Résistance osseuse très diminuée. Aspect vacuolaire important.

En résumé : Lésions du type scorbutique osseux moyennes ; lésions du type scorbutique hémorragique tout à fait au début.

OBSERVATION X

N° 345.

Orge 30, foin 10. Jus de citron cru 20 cc. Extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 18 octobre au 15 novembre 1922. Cobaye femelle. Poids initial 315 gr.

12° jour. P. 255. Etat médiocre. Rien au squelette.

15° jour. P. 255. Un peu de sensibilité douteuse des deux genoux.

19° jour. Sensibilité un peu plus nette, peu marquée cependant.

28° jour. P. 305. Pas de sensibilité nette des genoux. Etat passable.

Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Hémorragie assez importante au genou droit. Rien à gauche. Aspect vacuolaire important.

Lésions du type scorbutique moyennes.

OBSERVATION XI

N° 355.

Orge 30, foin 10. Jus de citron cru 40 cc. Extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 18 au 30 octobre 1922. Cobaye femelle. Poids initial 340 gr.

7° jour. P. 390. Rien à signaler.

10° jour. P. 295. Rien à signaler.

12° jour. P. 320. Rien à signaler.

Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Pas d'hémorragie. Pas d'aspect vacuolaire. Résistance osseuse normale.

Pas de lésions du type scorbutique.

OBSERVATION XII

N° 327.

Orge 30 gr., foin 10 gr. Jus de citron stérilisé 1 h. 30 à 120°, 5 cc., plus extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 18 au 20 octobre 1922. Cobaye mâle. Poids initial 470 gr.

7^e jour. P. 440. Sensibilité des deux genoux, surtout à gauche.

10^e jour. P. 415 gr. Etat sans changement.

12^e jour. P. 400 gr. Sensibilité des deux genoux et des deux poignets. Etat passable.

Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Grosse hémorragie au genou gauche, très légère au genou droit. Résistance osseuse diminuée. Aspect vacuolaire léger.

Lésions du type scorbutique moyennes.

OBSERVATION XIII

N° 333.

Orge 30 gr., foin 10 gr. Jus de citron stérilisé 10 cc., plus extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 18 au 30 octobre 1922. Cobaye mâle. Poids initial 455 gr.

7^e jour. P. 395. Rien de net au genoux.

8^e jour. P. 395. Sensibilité nette des genoux sans tuméfaction.

10^e jour. P. 375. Sensibilité vive, surtout à gauche. Etat passable.

12^e jour. P. 355. Sensibilité des quatre membres.

Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Hémorragie très importante au genou droit, discrète au genou gauche. Résistance osseuse très diminuée. Etat vacuolaire certain mais relativement peu marqué.

Lésions du type scorbutique moyennes.

OBSERVATION XIV

N° 343.

Orge 30 gr., foin 10 gr. Jus de citron stérilisé 20 cc., plus extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 18 octobre au 15 novembre 1922. Cobaye femelle. Poids initial 690 gr.

8^e jour. P. 595 gr. Rien à signaler.

10^e jour. P. 590 gr. Sensibilité nette des deux genoux, sans tuméfaction. Etat assez bon.

12^e jour. P. 410 gr. Avortement 3 petits. Etat stationnaire du squelette.

19^e jour. Sensibilité vive des genoux. Etat médiocre.

28^e jour. P. 410 gr. Sensibilité des genoux sans tuméfaction. Etat médiocre. Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Hémorragie nette à gauche, discrète à droite. Résistance osseuse un peu diminuée. Aspect vacuolaire léger.

Lésions ostéo-hémorragiques au début.

OBSERVATION XV

N° 349.

Orge 30 gr., foin 10 gr. Jus de citron stérilisé 40 cc., plus extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 18 octobre au 15 novembre 1922. Cobaye mâle. Poids initial 430 gr.

8^e jour. P. 385. Rien à signaler.

10^e jour. Légère sensibilité des deux genoux. Etat assez bon.

26^e jour. P. 320 gr. Sensibilité légère. Etat passable.

28^e jour. P. 310 gr. Nez un peu croûteux. Etat médiocre. Rien au squelette. Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Pas d'hémorragie. Résistance osseuse sensiblement normale. Pas d'aspect vacuolaire. Pas de lésions macroscopiquement.

b) *Etude clinique.*

Dans une deuxième série d'expériences nous avons essayé d'analyser cliniquement le mode d'action de l'extrait thyroïdien. Pour cela nous avons laissé évoluer 80 cobayes rangés dans les mêmes groupes que pour l'expérience précédente, sauf au régime du chenil. La dose d'extrait a toujours été de 25 milligr. (Choay).

Au 10^e jour de ce régime, tous les cobayes, sauf ceux recevant 40 cc. de jus de citron cru ou stérilisé, présentaient une sensibilité vive des épiphyses surtout au niveau des épiphyses fémorales inférieures. Ce signe a pour nous une *valeur clinique certaine* et correspond dans l'immense majorité des cas à des lésions osseuses microscopiquement appréciables, qui manquent chez les animaux ne présentant pas ce signe.

A ce moment (10^e jour) sans modifier le régime, chaque groupe a été divisé en deux catégories, l'une conservant l'extrait thyroïdien, qui a été supprimé dans la seconde.

a) *Dans la catégorie à l'extrait*, les animaux soumis au

régime scorbutigène (orge seul ou orge et foin) sont morts vers le 20^e jour après un amaigrissement rapide. Ils ont présenté les lésions osseuses dont nous avons déjà parlé. Les cobayes recevant du jus de citron cru ou stérilisé sont morts entre le 25^e et le 30^e jour, présentant à l'autopsie une fragilité osseuse intense avec fréquence des fractures spontanées diaphysaires ou des disjonctions diaphyso-épiphysaires. Les hémorragies musculaires ont été observée dans la moitié des cas. Seuls les cobayes à 40 cc. de jus de citron cru ou stérilisé, qui ont subi la même chute de poids, ont survécu plus longtemps que les autres (l'un deux a même atteint le 60^e jour).

Les fortes doses de jus de citron ont donc retardé les lésions osseuses et de plus elles semblent avoir rendu les hémorragies moins fréquentes.

Voici une observation concernant cette catégorie dans laquelle l'extrait thyroïdien a été maintenu :

OBSERVATION XVI

N° 362.

Cobaye mâle. Poids initial. 330 gr. Expérience du 20 novem-
au 11 décembre 1922.

*Orge 30 gr., foin 10 gr. Jus de citron stérilisé 1 h. 30 à 120°
10 cc., plus extrait thyroïdien 25 milligr.*

7^e jour. Légère sensibilité des genoux. Marche rapide.

10^e jour. Sensibilité moyenne des genoux, plus marquée
aux poignets.

18^e jour. Un peu de crépitation au genou droit. Impotence.

21^e jour. P. 225 gr. *Fracture spontanée* de l'extrémité in-
férieure du fémur. Mort dans la journée.

Autopsie 3 heures environ après la mort : Hémorragies moyennes aux deux membres postérieurs et au membre antérieur droit. Fracture du fémur. Fragilité osseuse considérable. Aspect vacuolaire moyen au niveau des épiphyses. Léger ramollissement de la colonne et du maxillaire inférieur.

En résumé : Lésions ostéo-hémorragiques intenses.

b) *Dans la deuxième catégorie à laquelle on avait supprimé l'extrait thyroïdien au 10^e jour*, nous avons constaté que :

1) Les cobayes ne recevant pas de jus de citron ont à peine esquissé une légère amélioration (arrêt passager de la chute de poids sans amélioration des troubles osseux). Ils ont succombé au scorbut banal entre le 21^e et le 24^e jour, c'est-à-dire de six à huit jours plus tôt qu'à l'ordinaire.

2) Les cobayes recevant du jus de citron ont présenté une évolution différente suivant que ce jus de citron était stérilisé ou non et suivant la dose absorbée.

a) Les cobayes au *jus de citron stérilisé* 5, 10, 20 cc. ont presque tous présenté après la suppression de l'extrait thyroïdien une amélioration passagère nette, surtout ceux à 20 cc. Chez nombre d'entre eux la courbe pondérale s'est mise à monter et la sensibilité a disparu. Mais vers le 25^e jour, le poids est redescendu ; la sensibilité osseuse a reparu, s'accompagnant dans certains cas de tuméfaction et d'impotence. Parfois même les lésions sont arrivées jusqu'à la fracture spontanée.

Chez les cobayes à 40 cc. de jus de citron stérilisé nous

avons observé un phénomène intéressant. Alors qu'ils ne présentaient rien d'anormal au point de vue osseux au moment de la suppression de l'extrait, les troubles ont apparu néanmoins vers le 30^e jour après la suppression, marquant ainsi une atteinte de la nutrition à révélation tardive.

Les cobayes à 5 cc. de jus de citron stérilisé sont morts les premiers ; la moitié de ceux à 10 cc. et de ceux à 20 cc. ont continué à vivre. Ceux à 40 cc. étaient tous vivants au 90^e jour. Chez des cobayes témoins à 20 cc. et à 40 cc. de jus de citron stérilisé sans extrait thyroïdien, les troubles osseux ne sont pas apparus au 120^e jour.

OBSERVATION XVII

N^o 365.

Cobaye mâle. Poids initial 320 gr. Expérience du 20 novembre au 29 décembre 1922.

Orge 30 gr., foin 10 gr. Jus de citron stérilisé 1 h. 30 à 120°, 20 cc. Etrait thyroïdien 25 milligr.

7^e jour. P. 250 gr. Très légère sensibilité des quatres membres.

10^e jour. P. 245 gr. Sensibilité assez vive des quatres membres.

Suppression de l'extrait thyroïdien.

18^e jour. P. 325. Légère sensibilité des quatre membres.

21^e jour. P. 303 gr. Rien à signaler. Pas d'impotence.

25^e jour. P. 290 gr. Sensibilité des genoux avec légère crépitation. Un peu d'impotence.

30^e jour. P. 285 gr. Tuméfaction de la cuisse droite. Impotence de ce côté.

39^e jour. P. 295. *Fracture spontanée* du tibia droit au tiers supérieur. Mort la nuit suivante.

Autopsie 12 heures environ après la mort : Hémorragie importante du membre inférieur droit. Fragilité osseuse considérable. Aspect vacuolaire intense des épiphyses.

En résumé: Lésions ostéo-hémorragiques intenses.

OBSERVATION XVIII

N^o 368.

Cobaye femelle. Poids initial 320 gr. Expérience du 20 novembre 1922 au 22 juin 1923.

Orge 30 gr., *foin* 10 gr. *Jus de citron stérilisé* 1 h. 30 à 120°
40 cc. *Extrait thyroïdien* 25 milligr.

10^e jour. P. 225 gr. Rien à signaler.

Suppression de l'extrait thyroïdien.

30^e jour. P. 280 gr. Rien à signaler.

36^e jour. P. 280 gr. Rien à signaler.

43^e jour. P. 250 gr. Sensibilité moyenne des genoux sans tuméfaction.

47^e jour. P. 250 gr. Sensibilité des quatre membres surtout aux poignets.

79^e jour. P. 380 gr. Tuméfaction douloureuse du fémur droit. Sensibilité à gauche.

94^e jour. P. 450 gr. Etat stationnaire avec tendance à l'amélioration.

107^e jour. P. 480 gr. Il ne reste plus qu'un peu de sensibilité.

121^e jour. P. 540 gr. Rien à signaler.

135^e jour. P. 605 gr. Femelle pleine. Rien au squelette.

170^e jour. P. 605 gr. Naissance d'un petit normal, pesant 85 gr.

214^e jour. P. 800 gr. Femelle pleine. Sujet normal très brillant.

Interruption de l'expérience.

b) Les cobayes au jus de citron cru ont tous présenté une amélioration immédiate après la suppression de l'extrait thyroïdien. Cette amélioration a été à peu près parallèle aux doses de jus de citron administrées. Chez tous, la courbe pondérale s'est arrêtée dans sa chute puis est redevenue ascensionnelle. L'amélioration des lésions osseuses s'est à peine manifestée chez les cobayes à 5 cc. Elle a été plus nette, quoique incomplète, chez ceux à 10 cc. (un peu de sensibilité osseuse au 57^e jour). La guérison paraît complète chez ceux à 20 cc. Enfin ceux à 40 cc. n'ont jamais présenté de signes osseux, et en particulier, aucune manifestation tardive de l'ordre de celles notées avec 40 cc. de citron stérilisé.

OBSERVATION XIX

N° 371.

Orge 30 gr., foin 10 gr. Jus de citron cru 10 cc., plus extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 20 novembre 1922 au 22 juin 1923. Cobaye femelle. Poids initial 330 gr.

7^e jour. P. 250 gr. Très légère sensibilité des genoux.

10^e jour. P. 255 gr. Sensibilité assez vive des genoux.

Suppression de l'extrait thyroïdien.

25^e jour. P. 275 gr. Sensibilité des genoux.

36^e jour. P. 300 gr. Sensibilité moyenne des quatre membres.

49^e jour. P. 360 gr. Sensibilité très légère des quatre membres.

73^e jour. P. 400 gr. Pas de sensibilité nette des genoux.

80^e jour. Rien à signaler.

127° jour. P. 435 gr. Rien au squelette. Etat assez bon.
156° jour. P. 510 gr. Rien à signaler.
214° jour. P. 560 gr. Naissance d'un petit d'aspect normal.
Rien à signaler chez la mère.

OBSERVATION XX

N° 373.

Orge 30 gr., foin 10 gr. Jus de citron cru 20 cc., plus extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 20 novembre 1922 ou 22 juin 1923. Cobaye femelle Poids initial 355 gr.

7° jour. Très légère sensibilité du genou gauche. Rien à droite. Marche normale.

10° jour. P. 290 gr. Idem.

Suppression de l'extrait thyroïdien.

14° jour. Sensibilité généralisée sans prédominance au squelette.

25° jour. P. 310 gr. Rien au squelette.

94° jour. P. 540 gr. Rien à signaler.

170° jour. P. 675 gr. Rien à signaler.

214° jour. P. 750 gr. Rien à signaler.

Sujet sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Rien à signaler à l'examen des différents organes. Résistance osseuse normale.

OBSERVATION XXI

N° 375.

Orge 30, foin 10. Jus de citron cru 40 cc. Extrait thyroïdien 25 milligr.

Expérience du 20 novembre 1922 au 22 juin 1923. Cobaye femelle. Poids initial 315 gr.

10^e jour. Rien à signaler.

Suppression de l'extrait thyroïdien.

25^e jour. P. 225. Rien à signaler de net au squelette.

86^e jour. P. 470 gr. Rien à signaler.

170^e jour. P. 660 gr. Rien à signaler.

214^e jour. P. 730 gr. Rien à signaler. Sujet normal.

Sacrifié (chloroforme).

Autopsie immédiate : Rien à signaler à l'examen des divers organes. Résistance osseuse normale.

Conclusions tirées de ces recherches.

Ces recherches nous montrent que l'extrait thyroïdien exerce une action sur la nutrition osseuse très différente suivant la dose employée et suivant le régime alimentaire.

A petites doses l'extrait thyroïdien facilite la réparation de certaines fractures à consolidation lente (Gauthier de Charolles) probablement par excitation du métabolisme.

A fortes doses il se produit une altération de la nutrition osseuse, le squelette se fragilise et on a dans certains cas des fractures spontanées ou des disjonctions diaphyso-épiphysaires.

Nature des lésions observées.

Ces lésions sont-elles scorbutiques ? Il nous est impossible de nous prononcer pour le moment. Si l'extrait thyroïdien précipite les accidents scorbutiques chez des animaux carencés, nous voyons par contre que les dif-

férences habituelles, au point de vue protection, entre le jus de citron stérilisé, n'existent pas en présence de l'extrait thyroïde. Il y a une protection relative qui semble parallèle à la quantité de l'une ou de l'autre forme d'administration du jus de citron.

Les hémorragies qu'on observe fréquemment dans le scorbut, sont plus rares avec l'extrait thyroïdien, sauf dans les régimes qui comportent de faibles doses d'anti-scorbutique.

Les examens histologiques pratiqués par le Docteur Léorat ne nous ont pas révélé les lésions ordinaires du scorbut : aspect filillaire de la moelle, hémorragies sous-périostées.

En tout cas, si l'extrait thyroïdien ne provoque pas par lui même du scorbut, il paraît néanmoins sensibiliser l'os de façon intense à ce point de vue. Notre deuxième série d'expériences nous montre en effet que son action exercée pendant 10 jours rend néfastes à brève échéance des régimes qui sans cela ne donneraient pas d'accidents ou seulement à des dates fort lointaines. Dans cette série on constate une différence entre la protection du citron cru et celle du citron stérilisé. Ce dernier, a donné régulièrement des accidents, assez souvent mortels. Avec le citron cru au contraire, nous avons obtenu des manifestations sérieuses mais non mortelles à 5 cc., des troubles légers à 10 cc. et une intégrité complète avec 20 et 40 cc.

En somme, nous croyons indispensable de conserver une terminologie d'attente et de ne parler que d'acci-

dents du type scorbutique sans pousser plus loin l'identification. En tous cas, les troubles observés par nous sur le cobaye semblent se rapprocher davantage du scorbut que de l'ostéomalacie ; car dans aucun cas nous n'avons constaté les déformations et la flexibilité anormale qui sont le propre de ce syndrome.

CONCLUSIONS

I. — Pour essayer de préciser les rapports des glandes endocrines avec les syndromes de carence nous avons étudié sur divers animaux, l'action de l'extrait thyroïdien et de l'adrénaline.

II. — Chez le cobaye l'extrait thyroïdien Chóay administré à la dose de 25 milligr. par jour, même dans un régime normal, provoque des troubles graves de la nutrition osseuse.

III. — La même dose d'extrait thyroïdien, associée à un régime scorbutigène, précipite les manifestations du scorbut.

Les troubles osseux se développent sous l'influence de l'extrait thyroïdien même si l'animal est soumis à un régime antiscorbutique.

IV. — L'altération de la substance antiscorbutique par la stérilisation prolongée pendant 1 h. 30 m. à 120°, ne modifie pas la date d'apparition de ces troubles. Seule la quantité de jus de citron cru ou stérilisé semble influencer la précocité d'apparition des troubles osseux et retarder la déchéance de l'animal.

V. — La suppression de l'extrait thyroïdien au 10^e jour ne modifie pas sensiblement par la suite l'évolution du scorbut, chez des sujets au régime carencé.

Les cobayes recevant par ailleurs une ration de citron cru ont présenté une amélioration progressive et proportionnelle à la dose ingérée.

La carence en antiscorbutique, provoquée par la stérilisation du jus de citron, n'a pas permis à la nutrition osseuse de se rétablir complètement. Chez tous les sujets, après une amélioration passagère, les accidents ont apparu vers le 25^e jour, d'autant plus graves que la dose ingérée était plus faible.

VI. — Le régime abondant et varié du chenil n'a pas suffi à protéger les cobayes. Son action est comparable à celle de 20 cc. de jus de citron cru.

L'emploi de l'extrait thyroïdien excitateur puissant du métabolisme, constitue donc chez le cobaye, un excellent moyen d'aborder sous une autre face les problèmes de la nutrition.

Il permet d'étudier les réactions d'un organisme pathologique en présence d'un régime normal.

VII. — L'extrait thyroïdien, même à de très fortes doses, associé à un régime normal n'a pu provoquer des troubles de la nutrition chez le pigeon, ni chez le rat.

VIII. — Même échec complet de l'adrénaline associée à un régime normal chez le pigeon et chez le cobaye.

IX. — Dans les maladies par carence cliniques ou expérimentales, les altérations anatomo-pathologiques des glandes endocrines sont fréquentes mais banales : processus de sclérose, dégénérescence des éléments nobles. Dans le scorbut du cobaye ces glandes sont le siège de manifestations congestives et hémorragiques comme du reste la plupart des autres organes.

X. — Cette absence de preuves anatomo-pathologiques ne doit pas suffire à faire rejeter le rôle des glandes endocrines dans la pathogénie des affections par carence.

XI. — Le rôle des glandes endocrines nous paraît probable à ce point de vue, mais ceci ne reste qu'une hypothèse séduisante que rien n'est venu démontrer de façon éclatante pour l'instant.

XII. — L'importance bien connue des produits endocriniens dans la croissance d'une part, les notions ap-

portées récemment par la biologie expérimentale sur l'action indispensable des substances minimales dites « facteurs accessoires de croissance » d'autre part, constituent une indication de plus, à défaut de preuves évidentes, de la synergie probable de ces deux groupes de substances.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
G. MOURIQUAND.

LE DOYEN,
Vu :
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 23 novembre 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS, SOULIÉ et TOUJAN. — Sur l'origine de l'adrénaline.
C. R. Soc. Biol., page 574. 1905.
- ALLEN. — Cité par Ambard et Chabaimier. Congrès français
de médecine, Strasbourg. Octobre 1921.
- ARLOING et DUFOURT. — Compte rendu de la Société de Biolo-
gie de Lyon. 16 avril 1923.
- BADOLLE. — Le syndrome ostéomalacique. Nature et patho-
génie. Thèse de Lyon, 1913.
- BARRE. — Croissance et carence. Thèse de Lyon, 1923.
- BONNAMOUR et BADOLLE. — *Revue de Médecine*. Novembre et
décembre 1913.
- BONNAMOUR, BADOLLE, SARVONAT et ESCALON. — C. R. Soc.
Biol. 10 et 17 mai 1913.
- BORUTTAU. — Conferencias en el instituto de Alfonso XIII.
Madrid, avril 1921.
- CATTANEO. — Congrès de Rome, 1905.
- DOUGLAS. — *J. Path. Bact.* XIX. 341. 1915.
- DU CASTEL. — C. R. Soc. Biol. 1908. LXV, 725.

- DUTCHER. — *J. Biol. chem.* XXXVI, p. 63. 1919.
- EMMET et LUROS. — *J. Biol. chem.*, 1921. XXXVIII, 441.
- EWINS et LAIDSLAW. — *The alleged Formation of adrenalin from Tyrosine. Journal of Physiol.*, vol 40, 1910.
- EYKMAN. — *Arch. Wirck.* CXLVIII, p. 523.
- FINDLAY. — *J. of Path. and Bact.*, XX, 1921, p. 171.
- FRASER et STANTON. — *Passim. Lancet*, 1910, 1912, 1914.
- FUNCK. — Les vitamines, 1914 et 1922.
- FUNCK. — *Erget. de Physiol.*, 1913, p. 125.
- FUNCK et DOUGLAS. — *J. of Physiol.*, XLVII, 475, 1914.
- GAUTHIER DE CHAROLLES. — *L'opothérapie thyroïdienne*. Baillière, Paris, 1913.
- GLEYS. — *Quatre leçons sur les sécrétions internes*. Baillière, Paris, 1920.
- HALLE. — *Über die Bildung der adrenalins in organismus. Hafmeisters Beitrag zur chem. Physiol.* Bd. VIII. 1906. Cité par Maranon.
- HESS. — *Scurvy past and présent*. Philadelphia, 1920.
- HOENNICKE. — *Berl. Klin.* 1904, p. 11. 4.
- HOPKINS. — *J. of physiology*. XLV, 1912, p. 425.
- HOLST et FRÖLICH. — *Journal of Hygiène*, VII, 1907, p. 619.
- HOULBERT. — *Thèse de Paris*, 1919.
- HUGOUNENQ. — *Précis de chimie physiologique et pathologique*.
- KENDALL. — *J. Biol. chem.* XXXIV, p. 125, 1919.
- KENDALL. — *J. Biol. chem.* XI, p. 265, 1919.
- LA MER et CAMPBELL. — *Proc. Exp. Boil. Méd.* 1920 XVIII, 32.
- LIEUX. — *Le rachitisme est-il une maladie par carence ? Thèse de Lyon*, 1922.
- LINN. — *J. Path. and Bact.* cité par J.-J. Am. Méd. bssn., p. 1847. 1920, I.
- LOEB. — *J. Of. Méd. Res.*, 1920. XLII, p. 77.
- LOPEZ LOMBA. — *Etudes expérimentales et critiques sur l'avitaminose*. Paris, 1923. Jouve et Cie, éditeurs.
- LUMIÈRE. — *Presse Médicale*, 8 mai 1920.

- MAC CARRISON. — Diététic deficiency and endocrine activity. *Brit. Méd. Journal*, 1920.
- MAC CARRISON. — *Indian Journal of Medical Research*. VI., VII., 1919-1920. Passim.
- MAC COLLUM. — *J. Of. Biol. Chem. Passim*. 1910 à 1922.
- MARANON. — Problemas actuales de la doctrina de la secreciones internas. Pages 33 à 38. Madrid, 1922.
- MICHEL Paul. — Essai sur la carence alimentaire. Thèse de Lyon, 1916.
- MODINOS. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916. P. 640.
- MOREL. — *Journ. de Méd. de Lyon*, 5 août 1921.
- MOURIQUAND. — Sur l'action entrophique de l'aliment frais. *Press. Méd.*, 19 octobre 1921. Les maladies par carence in-Sergent. *Traité de Pathol. Médical. et de Thérapeutique appliquée*.
- MOURIQUAND. — La Science de l'alimentation et ses orientations nouvelles. Leçon d'ouverture, mars 1920. *Paris Médical*, 1920.
- Sur les régimes de croissances. *La Médecine*, août 1921.
- MOURIQUAND et Paul MICHEL. — Les Vitamines. La notion de carence et ses applications pratiques dans l'alimentation et les régimes. *Revue de Médecine*, février 1922.
- MOURIQUAND et Paul MICHEL. — C. R. Soc. Biol., 18 avril 1921 et 23 juillet 1921. Le jus de citron stérilisé est-il antiscorbutique ?
- MOURIQUAND et Paul MICHEL. — C. R. Soc. Biol., 20 décembre 1920. C. R. Soc. Biol., 23 décembre 1922 (deux communications à cette même date).
- MOURIQUAND, P. MICHEL et NICODIEVITCH. — Inanition et Polynévrite expérimentale. Soc. Med. Hôp. de Lyon, 1922.
- Polynévrite expérimentale par le riz décortiqué et inanition. So. de Biol. Lyon, 12 juin 1922.
- MOURIQUAND, P. MICHEL et BARRE. — Croissance et substance antiscorbutique. Soc. de Biol., 27 mai 1922.
- MOURIQUAND et P. MICHEL. — Accidents du type scorbutique chez des animaux à une alimentation normale, non ca-

rencée, soumis à l'action de l'extrait thyroïdien. Soc. de Biol., 20 décembre 1920.

MOURIQUAND et P. MICHEL. — Scorbut expérimental et inanition. Soc. Biol., 18 avril 1921.

Scorbut expérimental chronique. Soc. Med. des Hôp. de Lyon. 1^{er} novembre 1921. *Lyon Médical*, 10 juin 1921.

MOURIQUAND, Paul MICHEL et SANYAS. — Adjuvants et antagonistes de la nutrition osseuse. *Presse Médicale*, août 1923.

MOURIQUAND, Paul MICHEL et SANYAS. — Glandes endocrines et syndromes de carence. *Revue d'Endocrinologie*, n° 2, 1923 et *Bulletin Médical*, décembre 1923.

NICOLAEFF. — *Presse Médicale*, 1^{er} décembre 1923.

OSBORNE et MENDEL. — *J. of Biol. chem. passim.*, 1910-1922.

PHILIPPINE. — *J. of Science, passim.*, 1908-1913.

PORTIER. — C. R. Acad. Sciences, 1920, page 755 et 1.339.

PITTALUGA. — El problema de las vitaminas y la alimentaciôn del obrero. Avitaminosis en Manual de Medicina. Cité par Maranon.

RONDONI et MONTAGNANI, — *Brit. Med. J.*, 1919.

SEAMAN. — *Amer. Journ. of Physiology*, 1920.

SUZUKI-SHIMAMURA et ODAKE. — *Biochem. Zeitsch.*, XLIII, p. 89, 1912.

TOLOT et SARVONAT. — *Revue de Médecine*, 10 mai 1906.

TSAKYROGLOU. — Les carences alimentaires collectives de guerre (en particulier dans les Empires centraux). Thèse de Lyon, 1922.

E. WEILL et MOURIQUAND. — C. R. Soc. Méd. Hôp. de Lyon, 10 février 1914.

Soc. de Pédiatrie, juin 1914.

Soc. Méd. Hôp. Lyon, 30 juin 1914. Recherches sur les maladies alimentaires par carence. Soc. Méde. des Hôp.

WEILL et MOURIQUAND. — Recherches sur les maladies alimentaires par carence. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 31 juillet 1914.

Recherches sur les dangers d'une alimentation exclusive par les céréales décortiquées. *Paris Médical*, 25 juillet 1914.

Inanition et carence. C. Rendus de la Soc. de Biol., 6 mai 1916.

Les maladies par carence (carence expérimentale, carence clinique). *Revue de médecine*, n° 1 et n° 2, 1916.

Considérations sur la notion de carence. Soc. de Pédiatrie, 21 janvier 1918... etc... etc...

WIDAL. — Avitaminoses. Nouveau traité de Médecine (Roger Widal-Teissier) Fascicule VII.

WILLOK et HOPKINS. — Cité par Maranon, p. 39.

WILSON. — Cité par Funk in les vitamines, 1922.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	9
CHAPITRE I. — THÉORIES PATOGÉNIQUES DES SYNDROMES	13
DE CARENCE	13
CHAPITRE II. — CARENCE ET GLANDES ENDOCRINES. — Ana-	
logies entre le rôle des glandes endocrines et le rôle	
des substances minimales dans le métabolisme	17
A. — <i>Glandes endocrines et syndromes nets de carence</i>	
Beri-beri	19
Scorbut	22
B. — <i>Glandes endocrines et syndromes contestés de</i>	
<i>carence.</i>	
Ostéomalacie	25
Pellagre	26
Rachitisme	26
Œdème de guerre	26
C. — <i>Carences multiples et inanitions dans leurs rap-</i>	
<i>ports avec les glandes endocrines</i>	28
CHAPITRE III. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES DU LABO-	
RATOIRE	
I. — LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU TESTICULE, DE	
LA THYROÏDE ET DES SURRÉNALES CHEZ LE COBAYE	
SCORBUTIQUE	33

2. — ETUDE DE L'ACTION DES PRODUITS ENDOCRINIENS ..	35
A) <i>Etude de l'action de l'adrénaline sur la nutrition normale</i>	35
B) <i>Etude de l'action de l'extrait thyroïdien</i>	37
1° <i>Chez le rat et le pigeon</i>	37
2° <i>Chez le cobaye</i>	39
a) <i>Etude anatomo-pathologique</i>	40
b) <i>Etude clinique</i>	49
<i>Conclusions tirées de ces recherches</i>	56
<i>Nature des lésions observées</i>	56
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	63
